

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

平1-132586

⑫ Int.Cl.¹

C 07 D 475/14
// A 61 K 31/525

識別記号

府内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)5月25日

AD J

8829-4C
7375-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 リボフラビン誘導体

⑮ 特願 昭62-290822

⑯ 出願 昭62(1987)11月17日

⑰ 発明者 立花 精 京都府京都市左京区下鴨泉川町50
⑱ 発明者 高橋 満 直 大阪府枚方市東香里2丁目9番6号
⑲ 発明者 的場 康 浩 大阪府堺市百舌鳥梅北町3丁125番105号
⑳ 発明者 山内 伸 大阪府茨木市大住町1-26
㉑ 発明者 佐田 紀 真 大阪府高石市東羽衣7丁目3番17号
㉒ 発明者 戸田 徳 大阪府枚方市村野東町46-19
㉓ 出願人 白水化学工業株式会社 大阪府大阪市大淀区豊崎3丁目9番7号
㉔ 代理人 弁理士 青山 萌

明細書

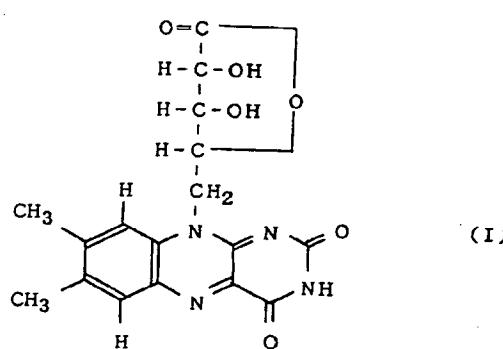
1. 発明の名称

リボフラビン誘導体

育阻害活性を有するビタミンB₂酸となる新規なリボフラビン誘導体に関する。

従来の技術

担子菌 (Basidiomycetes) の 1 種であるスエヒロタケ (Schizophyllum commune) によって産生されるフラビン誘導体である次式(I'):

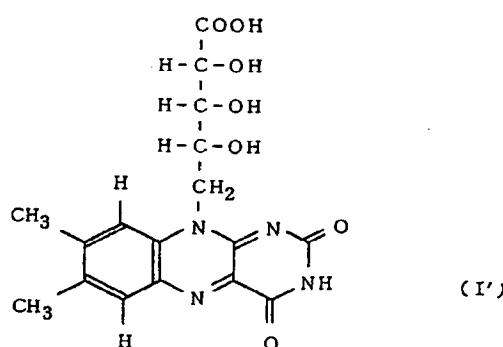


で表わされるリボフラビン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、生体内で加水分解されて種々の微生物に対する生理活性、特に赤潮の本体をなすシャトネラ・アンティカ (Chattonella antiqua) の生



で表わされる 7,8 - ジメチル - 10 - (2,3,4 - トリヒドロキシ - 4 - カルボキシブチル) イソアロキサン (以下、ビタミンB₂酸という) は、種々の微生物で生理活性を示すだけでなく [タチバナ (S. Tachibana)、ムラカミ (T. Murakami)、モ

特開平1-132586 (2)

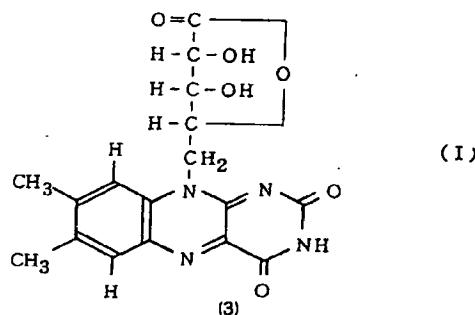
レキュラー・アンド・セルラー・バイオケミストリー (Molecular and Cellular Biochem.)、第51巻、第149頁(1983年)）、赤潮の本体をなすシヤトネラ・アンティカの生育を極めて低濃度($1\text{mg}/\ell$)で著しく阻害することが知られている(古城、立花、醸酵工学、第63巻(第2号)、第137頁(1985年))。

発明が解決しようとする問題点

本発明は、このようなビタミンB₂酸活性を有する新規なリボフラビン誘導体を提供するためになされたものである。

問題点を解決するための手段

即ち本発明は、次式(I)：



5 mLを、攪拌器を備えた三つ口反応容器(30mL)に入れ、光を遮断した状態で、攪拌下、室温で18時間反応をおこなつた。

反応混合物を中圧分取クロマトグラフィー処理(ODSカラム: $10\phi \times 300$ 、移動相: $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ 系)に付すことによって、ビタミンB₂酸ラクトンを 6.8 mg ($1.8 \times 10^{-5}\text{ mmol}$) 得た(収率 69.2%)。

実施例 2

ビタミンB₂酸 9.8 mg ($2.4 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)、濃硫酸 0.5 mL およびメチルアルコール 5 mL を、攪拌器を備えた三つ口反応容器(30mL)内に入れ、光を遮断した状態で攪拌下、室温で反応を2時間おこなつた。

反応混合物を実施例1と同様の処理に付すことによって、ビタミンB₂酸ラクトンを 2.2 mg ($5.9 \times 10^{-6}\text{ mmol}$) 得た(収率 24.6%) [この場合、ルミフラビンも 3.8 mg ($1.5 \times 10^{-5}\text{ mmol}$) 得られた]。

実施例 3

で表わされるリボフラビン誘導体に関する。

式(I)で表わされる化合物(以下、ビタミンB₂酸ラクトンという)の製造方法は特に限定的ではないが、好適な方法はビタミンB₂酸をエステル化剤、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の脱水剤または濃硫酸、濃塩酸等の鉛酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を用いて分子内エステル化させる方法である。

この場合、通常、ビタミンB₂酸は $0.1 \sim 100\text{ mmol}/\ell$ のアルコール溶液として使用し、反応温度は室温~ 120°C とする。

ビタミンB₂酸ラクトンはビタミンB₂酸に比べて、水に対する溶解性はほとんど変らないが、脂溶性がやや高く、特にアルコール等の有機溶剤に対する溶解性が高い。

以下、本発明を実施例によつて説明する。

実施例 1

ビタミンB₂酸 1.06 mg ($2.6 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.2 mg ($5.8 \times 10^{-5}\text{ mmol}$) およびn-ブチルアルコール

攪拌器を備えた三つ口反応容器(50mL)内にビタミンB₂酸 2.05 mg ($5.0 \times 10^{-5}\text{ mmol}$)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.5 mg ($7.3 \times 10^{-5}\text{ mmol}$) およびn-ブチルアルコール 2.0 mL を入れ、湯浴上(55°C)において、光を遮断した状態で攪拌下で約1時間反応をおこなつた。

反応混合物を濃縮した後、冷暗所内に放置し、晶出したビタミンB₂酸ラクトンを 1.45 mg ($3.9 \times 10^{-5}\text{ mmol}$) 感取した(収率 78%)。

実施例 4

光を遮断した状態で、反応容器内にビタミンB₂酸 1.00 mg ($2.45 \times 10^{-4}\text{ mmol}$)を入れ、定温恒温器内において $50 \sim 150^\circ\text{C}$ で数時間~数十時間加熱脱水をおこなつた。反応は定量的に進行した。

生成物を再結晶処理に付してビタミンB₂酸ラクトンを 6.0 mg 得た。

上記の実施例で得られたビタミンB₂酸ラクトンのUVスペクトル、IRスペクトル、¹H-NMRスペクトルおよび¹³C-NMRスペクトルをそれぞ

れ第1図、第2図、第3図および第4図に示す。

発明の効果

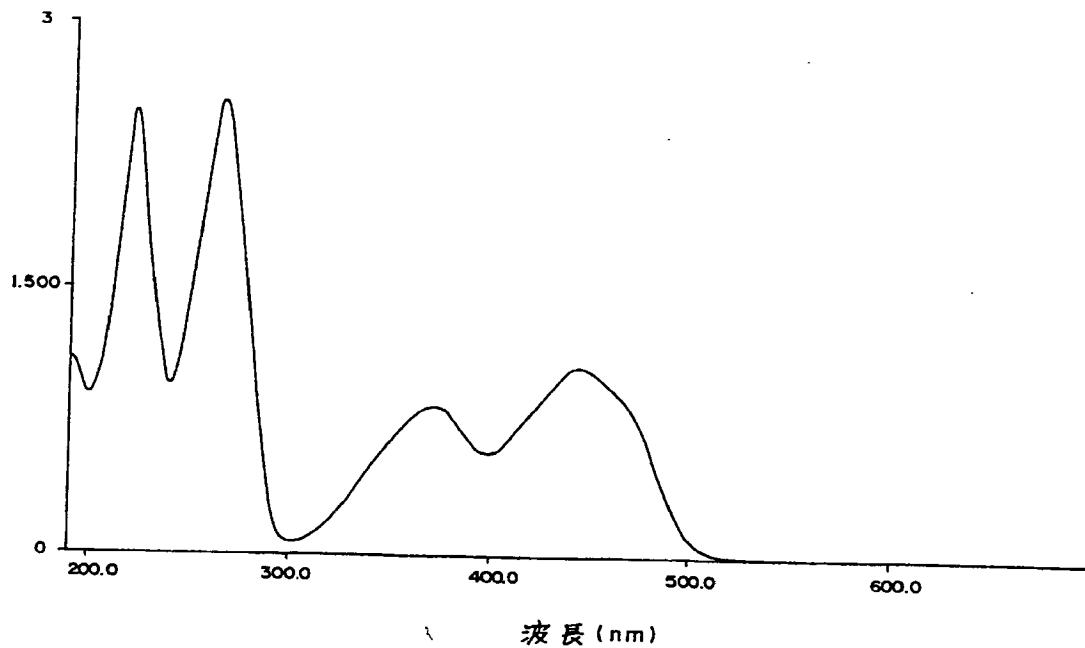
本発明によるビタミンB₂酸ラクトンは加水分解をうけてビタミンB₂酸活性を有するので、医薬品の分野等において有用なだけでなく、赤潮の防除剤としても利用可能な化合物である。

4. 図面の簡単な説明

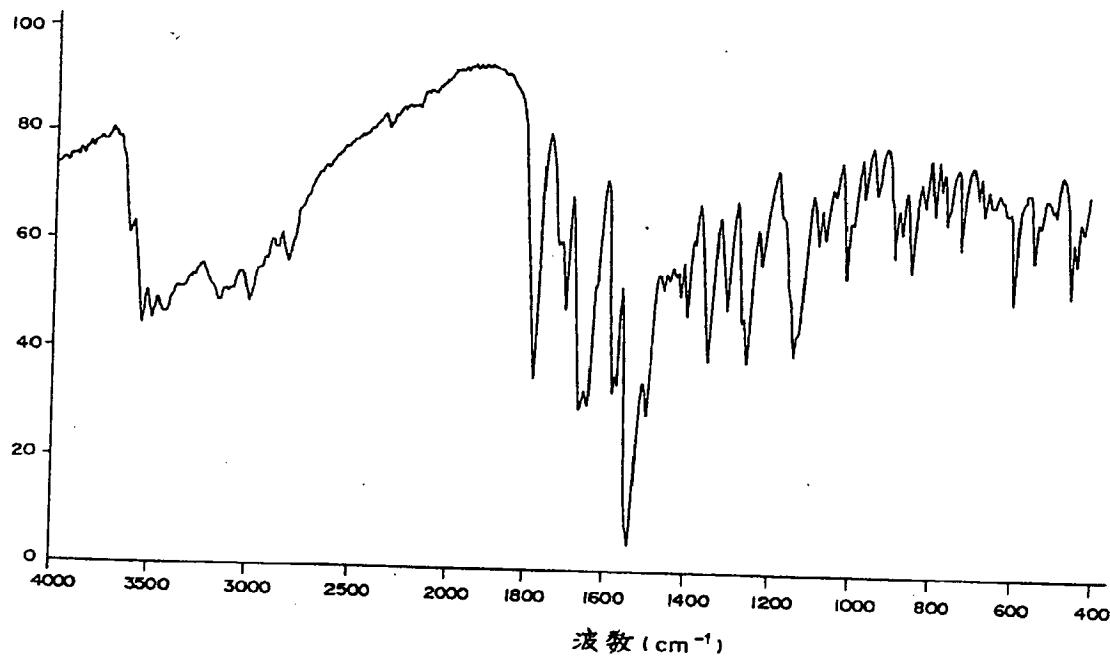
第1図、第2図、第3図および第4図はそれぞれビタミンB₂酸ラクトンのUVスペクトル、IRスペクトル、¹H-NMRスペクトルおよび¹³C-NMRスペクトルである。

特許出願人 白水化学工業株式会社
代理人 背山 篤ほか 2名

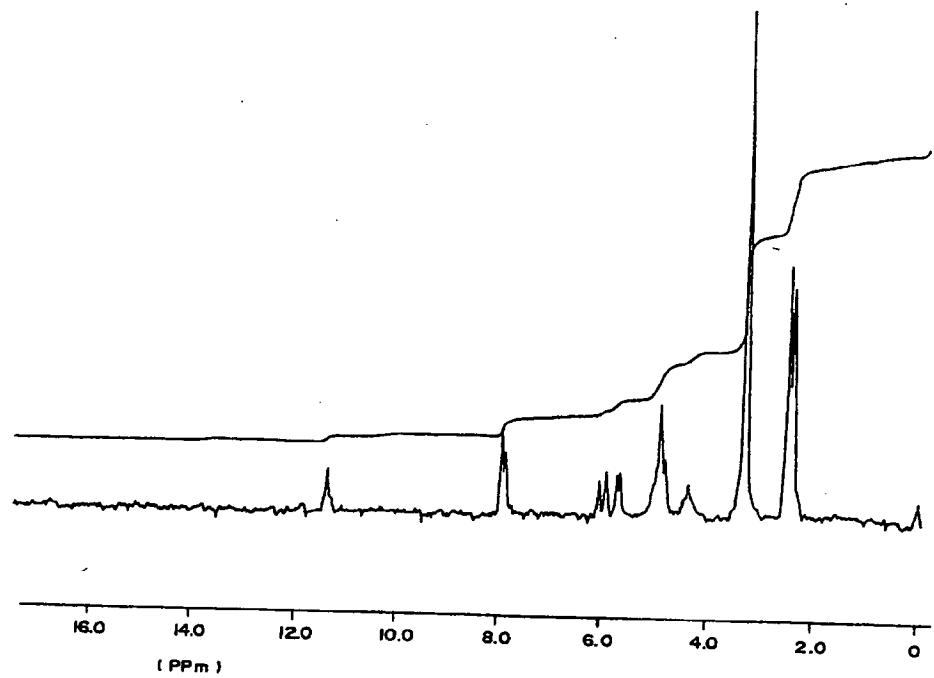
第1図



第2図

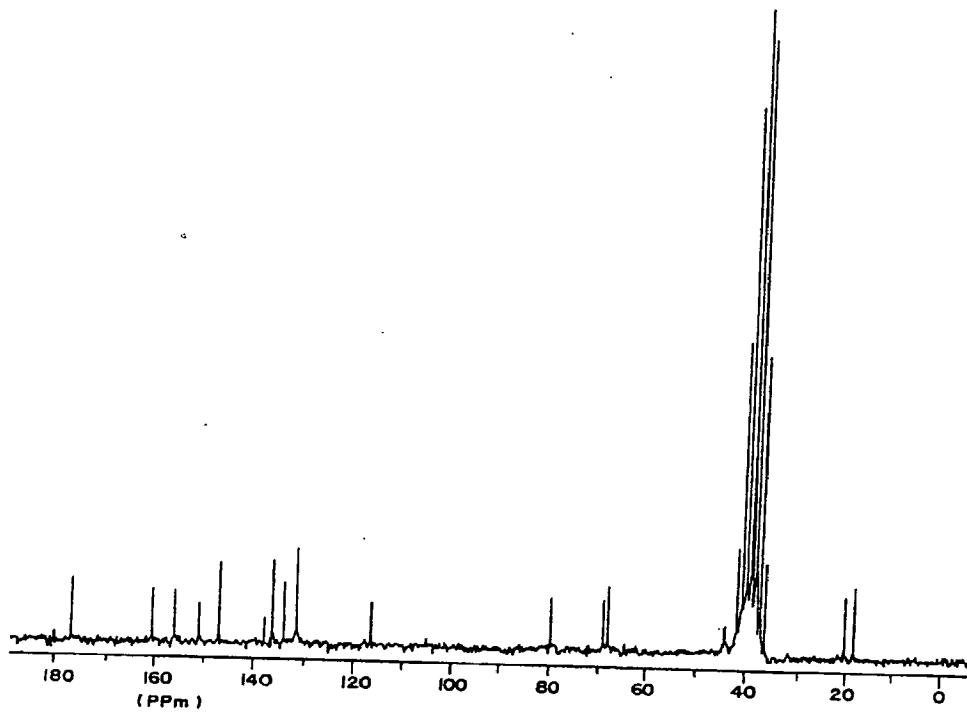


第3図



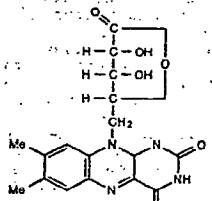
特開平1-132586(5)

第4図



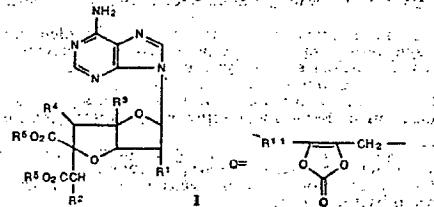
10% Pd/C in MeOH and then reacted with 4,4'-dimethoxytrityl chloride to give 2'-deoxyuridine deriv. (II; R³ = CH₂CH₂CO₂Me, DMT = 4',4'-dimethoxytrityl). Amidation of the latter with (H₂NCH₂)₂ to give II (R³ = CH₂CH₂CONHCH₂CH₂NH₂) followed by amidation with EDTA tri-Et ester N-hydroxysuccinimide ester gave II (R³ = R⁵).

112: 36384y Preparation of riboflavin lactone as precursor for vitamin B₂ acid. Tachibana, Kyoshi; Takahashi, Mitsuhiro; Matoba, Yasuhiro; Yamauchi, Shin; Sada, Norimasa; Toda, Toku (Hakusui Chemical Industry, Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,132,586 [89,132,586] (Cl. C07D475/14), 25 May 1989, Appl. 87/290,822, 17 Nov 1987; 5 pp. The title compd. (I) is prep'd. A



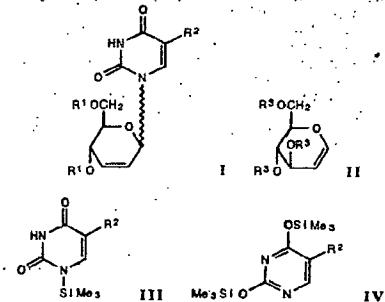
solv. of vitamin B₂ acid and DCC in BuOH was stirred 1 h at 55° in the dark to give 78% I. I was prep'd. is 24.6-69.2% yield by varying reaction condition or using H₂SO₄ instead of DCC.

112: 36385z Preparation of griseolic acid diester derivatives for treatment of glaucoma. Kaneko, Masakatsu; Kimura, Misako; Kamokari, Makoto; Yokoyama, Tomihisa; Yamazaki, Mitsuo (Sankyo Co., Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,146,895 [89,146,895] (Cl. C07H19/16), 03 Jun 1989, Appl. 87/306,199, 02 Dec 1987; 15 pp. The title compds. [I; R¹, R² = H, (un)protected



OH; R³, R⁴ = H or R³R⁴ = bond; R⁵, R⁶ = R⁷CO₂CHR⁸, R⁸CO₂CHR¹⁰; Q; R⁷, R⁸ = straight chain or branched C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl; R⁸, R¹⁰ = H, straight chain or branched C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl; R¹¹ = straight chain or branched C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl] and its salts which show good activity for lowering the intraocular pressure of eye and are useful for treatment of glaucoma, are prep'd. Thus, MeCN was added to griseolic acid followed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene with stirring under N₂. To the resulting mixt., MeCCO₂CH₂I was added under ice-cooling and the mixt. was stirred 1 h at room temp. to give 60.5% griseolic acid 8',9'-dipivaloyloxymethyl ester (II). If 0.002% soln. (50 μL) in 0.4% NaCl was applied twice to rabbit's eye, the intraocular pressure was lowered by a factor of 0.77 over that of the eye treated with 0.5% timolol. An ophthalmic soln. (100 mL, pH 7.0) contg. II 0.002, Na₂HPO₄ 0.716, NaH₂PO₄ 0.728, NaCl 0.400, p-HOC₆H₄CO₂Me 0.026, p-HOC₆H₄CO₂Pr 0.014 g, q.s. H₂O, and q.s. NaOH.

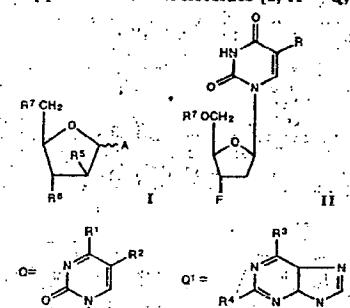
112: 36386z Preparation of 1-(2',3'-dideoxyerythro-hex-2'-en-opyranosyl)uracil derivatives as radiosensitizers, anticancer agents, and antiviral agents. Suzuki, Toshimitsu; Sakaguchi, Shoichi; Myata, Yoshuki; Mori, Tomoyuki (Pola Chemical Industries, Inc.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,139,596 [89,139,596] (Cl. C07H19/07), 01 Jun 1989, Appl. 87/296,841, 25 Nov 1987; 9 pp. The title compds. (I; R¹ = H, acyl; R² = H, F, Cl, Br, Me, NO₂).



useful as radiosensitizers, anticancer agents, and antiviral agents, are prep'd. by condensation of D-glucal derivs. (II; R³ = acyl) with silylated uracil derivs. (III or IV) followed optionally by acylation. Thus, a reaction product of uracil with MeC(OSiMe₃):NSiMe₃ was

dissolved in MeCN and tri-O-acetyl-D-glucal was added followed by NaCl dropwise. The mixt. was allowed to react to give 77.5% I (R¹ = Ac, R² = H) which was treated with NaOMe in MeOH to give 78.30% I (R¹ = R² = H). Twelve I showed LD₅₀ values of 700-1250 mg/kg i.p. or i.v. after 14 days from the administration to mice. When 1/10 amt. of LD₅₀ values was administered to mice transplanted with Ehrlich's ascites carcinoma, I gave av. no. of survival days of 21.4-26.4 vs. 19.0 for the control. I in vitro at 100 μg/mL inhibited the infection of vero cells (monkey kidney cells) with herpes simplex virus type I.

112: 36387b Preparation of D-arabinosyl- and ribofuranosylpurine and pyrimidine nucleosides for treatment of retrovirus infections. Aktieselskabet Atlas Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,151,595 [89,151,595] (Cl. C07H19/067), 14 Jun 1989, SE Appl. 87/4,298, 03 Nov 1987; 21 pp. The title nucleosides [I; A = Q, Q'; R = OH,



NH₂; R² = H, F, Cl, Br, iodo, CF₃, Me, Et, Bu, Me₂CH, cyclopropyl, CH₂OH, CH₂SH, CH₂OMe, CHMe₂OH, CH₂SMe, CH₂CH₂, CH₂CHMe, CH₂CHCF₃, CMe₂CH₂, CH₂CH₂C:CH, C:CH₂, C:CCMe, CH₂CH₂C:CH; R³, R⁴ = H, OH, NH₂; R⁵ = H, O, OMe; R⁶ = H, F, Cl, Br, iodo, OMe, cyano, C:CH, N; R⁷ = F, Cl, Br, iodo, OH, OR⁸, O₂CR⁹, O₂CR¹⁰, OSO₂RO¹⁰, PO₃H; R⁸ = C₁₋₁₇ alkyl, (un)substituted arylalkyl; R⁹ = H, R¹⁰ = C₁₋₁₇ alkyl, (un)substituted arylalkyl or aryl; with various proviso that, e.g. (a) when R⁵ = H, R⁶ ≠ H, N₃ and (b) when R⁵ = H, R⁷ = OH, A' = thymine, cytosine, β-adenine or β-guanidine, R⁸ ≠ F, more specifically (II; R = Pr, R⁷ = H) (III) and their pharmacol. acceptable salt are prep'd. for the treatment of infection with retrovirus [e.g. human immunodeficiency virus (HIV)] or hepatitis B virus in mammals and humans. Thus, MeC(OSiMe₃):NSiMe₃ was added to a suspension of 5-propyluracil and 3'-fluoro-3'-deoxythymidine in MeCN. After stirring 1 h, CP₂SiOSiMe₃ was added and the resulting mixt. was stirred 133 h at room temp., evapd. in vacuo, and treated with H₂O to give, after filtration and purif. by HPLC on a C₁₈-column, 7% III, III, II (R = Et, R⁷ = H), II (R = R⁷ = H), and II (R = Me, R⁷ = Ac) in vitro inhibited the HIV infection of H₉ cells with IC₅₀ values of 1, <1, 0.5, and <0.01 μM, resp.

112: 36388c Preparation of radiiodinated pyrimidine nucleosides and nucleotides for labeling DNA in proliferating cells. Kassis, Amir I.; Baranowska-Kortylewicz, Janina (Harvard College) PCT Int. Appl. WO 89 07,106 (Cl. C07H1/00), 10 Aug 1989, US Appl. 150,133, 29 Jan 1988; 14 pp. The title compds., useful for labeling DNA of proliferating cells in studies of tumor transplantation and of DNA structure, are prep'd. via contacting a H₂O-insol. halomercury-pyrimidine nucleoside or nucleotide with an aq. medium contg. dissolved radioactive iodide ion and iodogen, the molar amts. of the nucleoside or nucleotide and the iodogen being in excess of the molar amt. of the iodide, and seprg. the residual H₂O-insol. material including the halomercury-pyrimidine nucleoside or nucleotide from the soln. 5-(Chloromercury)-2'-deoxyuridine, prep'd. from 2'-deoxyuridine and Hg(OAc)₂ and NaCl, was treated with iodogen and Na¹²⁵I in H₂O at room temp. for 2 h to give 57.1% 5-[¹²⁵I]iodo-2'-deoxyuridine.

112: 36389d Substituted azoles of ribonucleoside 5'-monophosphates as intermediate products for synthesis of ribonucleoside 5'-polyphosphates. Purygin, P. P.; Kraevskii, A. A.; Belousova, Z. P.; Papchikin, A. V.; Yakimova, I. A. (Kuibyshev State University, Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences, U.S.S.R.) U.S.S.R. SU 1,491,872 (Cl. C07H19/20), 07 Jul 1989, Appl. 4,105,923, 08 Aug 1986. From Otkrytiya, Izobret. 1989, (25), 108. Substituted azoles of ribonucleoside 5'-monophosphates I [(a) when X = CH and Y = Me, B = adenine radical; (b) when X = CH and Y = Br, B = adenine radical; (c) when X = B and Y = NO₂, B = uracil radical; (d) when X = CH and Y = Br, B = guanine radical; (e) when X = CH and Y = NO₂, B = cytosine radical; (f) when X = CH and Y = Br, B = cytosine radical; (g) when X = CH and Y = NO₂, B = guanine radical] are used as intermediates for the synthesis of ribonucleoside 5'-polyphosphates.

112: 36390x Preparation of cyclopentenylpyrimidine and -purine derivatives as antiviral and antitumor agents. Marquez, V. E.; Driscoll, J. S. (United States Dept. of Health and Human Services) U. S. Pat. Appl. US 307,115 15 Jul 1989, Appl. 31 Jan 1989; 64 pp. Avail. NTIS Order No. PAT-APPL-7-307 115. Carbocyclic nucleoside analogs (I; R¹-R³ = H, OH; B = Q-Q², etc.; X = N, CH; R⁴ = Cl, NH₂; R⁵ = OH, NH₂) which have potent antiviral, antitumor, and cancer cell differentiating activity, are prep'd. via condensation of a cyclopentenyl tosylate II (T = 4-MeC₆H₄SO₂) with purine and pyrimidine derivs. Thus, 6-chloropurine was stirred 40